

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVETAM 500 mg/5 ml Konsantre İnfüzyon Çözeltisi İçeren Flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir ml' de

Levetirasetam 100 mg

Her bir 5 ml' lik flakon etkin madde olarak 500 mg levetirasetam içermektedir.

#### Yardımcı madde(ler):

Sodyum asetat trihidrat	8.2 mg
Sodyum klorür	45 mg
Glasiyel asetik asit	y.m (pH 4.5-6.5 ayarı için)

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi

LEVETAM konsantre infüzyon çözeltisi, berrak, renksiz, steril çözeltidir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Oral uygulamanın geçici olarak mümkün olmadığı hastalar için alternatif olarak;

- 4 yaş ve üzerindeki çocuklarda ve erişkinlerde, sekonder jeneralize olan ya da olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerde ilave tedavi olarak,
- 12 yaş üzerindeki Juvenil Miyoklonik Epilepsili adölesan ve erişkinlerde miyoklonik nöbetlerde ilave tedavi olarak,
- İdiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaş ve üzerindeki çocuklarda ve erişkinlerde primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde ilave tedavi olarak,
- 16 yaş ve üzeri hastalarda, sekonder jeneralize olan ya da olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi olarak kullanılır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

Günlük toplam doz ve uygulama aralığına aynen devam edilir. LEVETAM steril konsantre infüzyon çözeltisi sadece intravenöz uygulama içindir.

Levetirasetamın 4 günden daha uzun süreli intravenöz uygulanması ile ilgili deneyim yoktur.

- Monoterapi

*Erişkinlerde ve 16 yaş üstü adölesanlarda*

Önerilen başlangıç dozu günde iki kez 250 mg' dır. 2 hafta sonra günde iki kez 500 mg ilk tedavi dozu olacak şekilde arttırılmalıdır. Klinik yanıtı göre doz, iki haftada bir, günde iki kez 250 mg' lık artışlarla arttırılabilir. Maksimum doz günde iki kez 1500 mg' dır.

- Ek-tedavi

*Erişkinler(≥18 yaş) ve 50 kg ve üstündeki adölesanlarda (12-17 yaş)*

Başlangıçtaki tedavi dozu günde iki kez 500 mg' dır. Bu doza tedavinin ilk gününden itibaren başlanabilir.

Klinik yanıt ve tolerabiliteye göre doz, günde iki kez 1500 mg' a kadar çıkartılabilir. Doz değişimleri her 2 – 4 haftada bir, günde iki kez 500 mg olmak üzere arttırılabilir veya azaltılabilir.

*4-11 yaş arası çocuklarda ve 50 kg' ın altındaki adölesanlarda (12-17 yaş)*

Başlangıçtaki tedavi dozu günde iki kez 10 mg/kg' dır.

Klinik yanıt ve toleransa göre, doz günde iki kez 30 mg/kg' a çıkartılabilir. Doz değişimleri her 2 haftada bir, günde iki kez 10 mg/kg' ı geçmemek şartıyla arttırılabilir veya azaltılabilir. En düşük etkili doz kullanılmalıdır.

50 kg ve üstündeki çocuklarda dozaj erişkinler ile aynıdır.

Hekim vücut ağırlığı ve doza göre en uygun farmasötik şekli ve dozu reçetelemelidir.

Çocuklar ve adölesanlar için önerilen dozaj:

Ağırlık	Başlangıç dozu	Maksimum doz
	Günde iki kez 10 mg/kg	Günde iki kez 30 mg/kg
15 kg <sup>(1)</sup>	Günde iki kez 150 mg	Günde iki kez 450 mg
20 kg <sup>(1)</sup>	Günde iki kez 200 mg	Günde iki kez 600 mg
25 kg	Günde iki kez 250 mg	Günde iki kez 750 mg
50 kg üzeri <sup>(2)</sup>	Günde iki kez 500 mg	Günde iki kez 1500 mg

<sup>(1)</sup> 25 kg ve bu ağırlığın altındaki çocukların, tedaviye LEVETAM 100 mg/ml oral çözelti ile başlanması önerilir.

<sup>(2)</sup> 50 kg veya üzeri ağırlıktaki çocuk ve adölesanlarda dozaj erişkinler ile aynıdır.

Bir flakon LEVETAM konsantre infüzyon çözeltisi, 5 ml' de 500 mg levetirasetam içerir (100 mg/ml' ye eşdeğerdir).

**Uygulama şekli:**

LEVETAM tedavisine oral veya intravenöz uygulama ile başlanabilir. Oral uygulamadan intravenöz uygulamaya veya intravenöz uygulamadan oral uygulamaya herhangi bir titrasyon yapılmaksızın doğrudan geçilebilir. LEVETAM steril konsantre infüzyon çözeltisi sadece intravenöz uygulama içindir.

Önerilen doz mutlaka en az 100 ml geçimli seyreltici ile seyreltilerek 15 dakikalık intravenöz infüzyonla uygulanır (Hazırlama talimatı ve geçimlilik bilgileri için bkz. Bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler).

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

Günlük doz böbrek fonksiyonlarına göre bireyselleştirilir.

Erişkin hastalar için aşağıdaki tablo kullanılır ve tabloda belirtildiği şekilde doz ayarlaması yapılır. Bu doz tablosunu kullanabilmek için hastanın kreatinin klerensi (Clcr) ml/dak olarak hesaplanmalıdır. 50kg ve üstündeki erişkinler ve adölesanlar için Clcr ml/dak değeri serum kreatinin (mg/dl) değeri aşağıdaki formüle koyularak hesaplanır.

$$\text{Clcr (ml /dak)} = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}} [ \times 0.85 \text{ (kadınlarda)} ]$$

Daha sonra Clcr Vücut Yüzey Alanı (VYA) için aşağıda belirtildiği şekilde ayarlanır:

$$\text{Clcr (ml /dak/1.73m}^2) = \frac{\text{Clcr (ml/dak)}}{\text{VYA (m}^2)} \times 1.73$$

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan erişkin ve 50 kg' ın üzerindeki adolesan hastalarda doz ayarlaması

Grup	Kreatinin Klerensi (ml/dak/1.73 m <sup>2</sup> )	Doz ve Doz Sıklığı
Normal	> 80	Günde iki kez 500-1500 mg
Hafif	50 - 79	Günde iki kez 500-1000 mg
Orta	30 - 49	Günde iki kez 250-750 mg
Ağır	< 30	Günde iki kez 250-500 mg
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda <sup>(1)</sup>	-	Günde bir kez 500-1000 mg <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Levetirasetam tedavisinin ilk gününde 750 mg' lık yükleme dozu önerilir.

<sup>(2)</sup> Diyalizi takiben 250 – 500 mg' lık ek doz önerilir.

Levetirasetam klerensi böbrek fonksiyonu ile ilgili olduğundan, böbrek yetmezliği olan çocuklarda, levetirasetam dozu böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır. Bu öneri, böbrek yetmezliği olan erişkin hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmaya dayanır.

CLcr ml/dak/1.73m<sup>2</sup> olarak; genç adölesanlar ve çocuklar için aşağıdaki formül (Schwartz formülü) kullanılarak serum kreatinin (mg/dl) tayininden tahmin edilebilir:

$$Clcr (ml /dak/1.73m^2) = \frac{Yükseklik (cm) \times ks}{Serum kreatinin (mg/dl)}$$

ks= 0.55 13 yaşından küçük çocuklarda ve adölesan kadınlarda; ks= 0.7 adölesan erkeklerde

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan çocuk ve 50 kg' ın altındaki adölesan hastalar için doz ayarlaması

Grup	Kreatinin Klerensi (ml/dak/1.73m <sup>2</sup> )	Doz ve Doz Sıklığı
		4 yaş üzeri çocuklar ve 50 kg altı adölesanlar
Normal	> 80	Günde iki kez 10-30mg/kg (0.10-0.30ml/kg)
Hafif	50 - 79	Günde iki kez 10-20mg/kg (0.10-0.20ml/kg)
Orta	30 - 49	Günde iki kez 5-15mg/kg (0.05-0.15ml/kg)
Ağır	< 30	Günde iki kez 5-10mg/kg (0.05-0.10ml/kg)
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda	-	Günde bir kez 10-20mg/kg (0.10-0.20 ml/kg) <sup>(1) (2)</sup>

<sup>(1)</sup> Leveterasetam tedavisinin ilk gününde 15mg/kg' lık (0.15ml/kg) yükleme dozu önerilir.

<sup>(2)</sup> Diyalizi takiben 5-10mg/kg' lık (0.05-0.10 ml/kg) ek doz önerilir.

Hafif – orta şiddetteki karaciğer yetmezliğinde herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda, kreatinin klerensi böbrek yetmezliğini yeterince yansıtmayabilir. Bu nedenle, kreatinin klerens değerinin <60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> olduğu durumlarda günlük idame dozunun %50 azaltılması önerilir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

LEVETAM konsantre infüzyon çözeltisi, 4 yaşın altındaki çocuklarda, güvenlilik ve etkililik ile ilgili yeterli veri bulunmaması sebebiyle kullanılması önerilmez.

16 yaşın altındaki çocuk ve adölesanlarda monoterapi olarak tedavide kullanılmaz.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda (65 yaş ve üstündekilerde), böbrek fonksiyonu azalmış ise dozun ayarlanması önerilir (*Bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli, Böbrek/Karaciğer yetmezliği*).

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Levetirasetam, diğer piroolidon türevlerine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

#### **Tedavinin kesilmesi**

Mevcut klinik deneyime uygun olan öneri, LEVETAM tedavisinin kademeli bir doz azaltımı ile sonlandırılmasıdır. (Örn: erişkinlerde; her 2 - 4 haftada bir, 2 x 500 mg/gün azaltarak; 50kg' ın altındaki çocuklar ve adolesanlarda; her 2 haftada bir dozu 2 x 10 mg/kg/gün'ü geçmemek şartıyla azaltarak).

#### **Böbrek yetmezliği**

Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekebilir. Bu nedenle ağır karaciğer yetmezliği olan hastalara doz seçiminde, önce böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir (*Bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli*).

#### **İntihar**

Anti-epileptik ilaçlar (levetirasetam dahil) ile tedavi edilen hastalarda intihar, intihar girişimi, intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Anti-epileptik ilaçların randomize plasebo kontrollü çalışmalarına ait bir meta-analiz ile intihar düşünce ve davranışı görülme riskinde küçük bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir. Bu nedenle hastalar depresyon belirtileri, intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmeli ve uygun tedavi dikkate alınmalıdır. Depresyon belirtileri, intihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

#### **Pediyatrik popülasyon**

Çocuklarla ilgili mevcut verilerde, ergenlik ve büyüme üzerine etki görülmemektedir. Bununla birlikte çocuklarda, öğrenme, zeka, büyüme, endokrin fonksiyon, ergenlik ve çocuk sahibi olma potansiyeli üzerindeki uzun süreli etkileri bilinmemektedir.

#### **Yardımcı maddeler**

Bu tıbbi ürün, maksimum tek doz için 2.5 mmol (veya 57 mg) sodyum ihtiva eder (flakon başına 0.8 mmol veya 19 mg). Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

#### **Antiepileptik tıbbi ürünler**

Erişkinlerde yapılan pazarlama öncesi klinik çalışmalardan elde edilen veriler, levetirasetamın mevcut antiepileptik ilaçların (fenitoin, karbamazepin, valproik asid, fenobarbital, lamotrijin,

gabapentin ve primidon) serum konsantrasyonlarını ve bu ilaçların da levetirasetam farmakokinetiğini etkilemediklerini göstermektedir.

#### Probenesid

Böbrekten tübüler sekresyonu bloke eden bir ilaç olan probenesidin (günde 4 kez 500 mg) levetirasetamın değil ama primer metabolitinin renal klerensini inhibe ettiği gösterilmiştir. Buna rağmen bu metabolitin konsantrasyonu düşük kalır. Aktif tübüler sekresyonla atılan diğer ilaçların da metabolitin renal klerensini düşürmesi beklenebilir.

Levetirasetamın probenesid üzerindeki etkisi çalışılmamıştır ve levetirasetamın diğer aktif olarak sekrete edilen örn. non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD), sulfonamidler ve metotreksat gibi ilaçlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

#### Oral kontraseptifler ve diğer farmakokinetik etkileşimler

Levetirasetamın günlük 1000 mg'lık dozu, oral kontraseptiflerin (etinil-östradiol, levonorgestrel) farmakokinetiğini ve endokrin parametreleri (lüteinizan hormon ve progesteron) değiştirmemiştir. Levetirasetam 2000 mg/gün, digoksin ve varfarinin farmakokinetiğini etkilememiştir; protrombin zamanları değişmemiştir. Digoksin, oral kontraseptifler ve varfarin ile birlikte kullanımı levetirasetamın farmakokinetiğini etkilememiştir.

#### Alkol

Levetirasetamın alkol ile etkileşimi ile ilgili veri yoktur.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

#### Pediyatrik popülasyon

Erişkinlerdeki ile uyumlu olarak, 60 mg/kg/gün' e kadar dozlarla tedavi edilen pediyatrik hastalarda, klinikte belirgin bir ilaç etkileşimi kanıtı yoktur.

Çocuk ve adolesan (4 ila 17 yaş) epilepsi hastalarında retrospektif bir farmakokinetik etkileşim değerlendirmesi, oral levetirasetam ile ek tedavi uygulanmasının, birlikte uygulanan karbamazepin ve valproik asidin kararlı-durum serum konsantrasyonlarını etkilemediğini doğrulamıştır. Bununla beraber, veriler enzim indükleyen anti-epileptiklerin, çocuklarda levetirasetam klerensini %20 arttırdığını göstermiştir. Dozun ayarlanması gerekmez.

### 4.6 Gebelik ve laktasyon

#### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

#### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

LEVETAM'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. LEVETAM çocuk doğurma potansiyeli olan ve doğum kontrolü uygulamayan kadınlarda çok gerekli olmadıkça önerilmemektedir.

### **Gebelik dönemi**

LEVETAM hamilelikte çok gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz., Bölüm 5.3 “Klinik öncesi güvenilirlik verileri”). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Diğer antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi hamilelikteki fizyolojik değişiklikler levetirasetam konsantrasyonunu etkileyebilir. Hamilelikte, levetirasetam konsantrasyonlarının azalması ile ilgili bildirimler bulunmaktadır. Bu düşüşler daha çok üçüncü trimesterde (hamilelik öncesi %60 bazal konsantrasyona kadar) bildirilmiştir. LEVETAM ile tedavi edilen hamile kadınların klinik açıdan kontrollerinin sağlandığından emin olunmalıdır. Antiepileptik tedavilerin kesilmesi sonucunda hastalık alevlenebilir ve bu durum anneye ve fetusa zararlı olabilir.

### **Laktasyon dönemi**

Levetirasetam anne sütü ile atılmaktadır. Bu nedenle, LEVETAM ile tedavi sırasında anne sütü ile besleme önerilmez.

Ancak, emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da LEVETAM tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve LEVETAM tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvan çalışmaları fertilitenin etkilenmediğini göstermiştir (bkz., Bölüm 5.3 “Klinik öncesi güvenilirlik verileri”). Klinik veri mevcut değildir, insanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımı gibi dikkat gerektiren durumlara yönelik etkisine ait bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, olası farklı bireysel duyarlılığa bağlı olarak, özellikle tedavinin başlangıcında veya doz artışlarında, uyuklama hali veya diğer santral sinir sistemi ile ilişkili belirtiler görülebilir. Bundan dolayı beceri gerektiren işleri yapacak kişilerin, örn. araç sürücülerinin ve makine operatörlerinin dikkatli olması önerilir. Bu tür aktiviteleri gerçekleştirecek hastaların becerilerinin etkilenmediği saptanıncaya kadar araç veya makine kullanması önerilmemektedir.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

#### **Güvenlilik profilinin özeti**

Aşağıda verilen advers etki profili, tüm endikasyonların incelendiği ve levetirasetam ile tedavi edilen toplam 3416 hasta ile yapılan birleştirilmiş plasebo kontrollü klinik çalışmaların analizine dayanmaktadır. Bu veriler, ilgili açık etiketli uzatma çalışmalarının yanı sıra pazarlama sonrası deneyimde levetirasetam kullanımı ile desteklenmektedir. En sık bildirilen advers reaksiyonlar, nazofarenjit, somnolans, baş ağrısı, halsizlik ve sersemlik hissidir. Levetirasetamın güvenilirlik

profili, yaş grupları (erişkin ve pediyatrik hastalar) ve onaylı epilepsi endikasyonları arasında genellikle benzerdir.

Klinik çalışmalarda (erişkinler, adölesanlar ve çocuklar) veya ilacın pazarlama sonrası deneyiminde bildirilen advers reaksiyonlar sistemler ve sıklığa göre aşağıda listelenmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Çok yaygın: Nazofarenjit

Seyrek: Enfeksiyon

#### **Kan ve lenfatik sistem hastalıkları**

Yaygın olmayan: Trombositopeni, lökopeni

Seyrek: Nötropeni, pansitopeni

#### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Yaygın: Anoreksi

Yaygın olmayan: Kilo artışı, kilo azalması

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Depresyon, düşmanca davranış/saldırganlık, anksiyete, insomnia, sinirlilik/irritabilite

Yaygın olmayan: İntihar girişimi, intihar düşüncesi, psikotik bozukluklar, davranış bozuklukları, halüsinasyon, kızgınlık, konfüzyon, panik atak, duygusal labilite/ duygudurum dalgalanmaları, ajitasyon

Seyrek: İntihar, kişilik bozuklukları, anormal düşünceler

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Somnolans, baş ağrısı

Yaygın: Konvülsiyon, denge bozukluğu, sersemlik hissi, tremor, letarji

Yaygın olmayan: Amnezi, bellek bozukluğu, koordinasyon bozukluğu/ ataksi, parestezi, dikkat dağınıklığı

Seyrek: Koreoatetoz, diskinezi, hiperkinezi

#### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Çift görme, bulanık görme

#### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Vertigo



## **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Öksürük

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Abdominal ağrı, ishal, dispepsi, bulantı, kusma

Seyrek: Pankreatit

## **Hepatobilyer hastalıklar**

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Seyrek: Karaciğer yetmezliği, hepatit

## **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Alopesi, egzema, kaşıntı

Seyrek: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme

## **Kas-iskelet bozuklukları; bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kas zayıflığı, kas ağrısı (miyalji)

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Asteni / halsizlik

## **Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar**

Yaygın olmayan: Yaralanma

Seçilen advers reaksiyonların tanımlanması

Levetirasetam ile birlikte topiramatin uygulanması halinde anoreksi riski daha yüksek olmaktadır.

Çeşitli alopesi vakalarında, levetirasetam tedavisi sonlandırıldığında iyileşme gözlenmiştir.

Bazı pansitopeni vakalarında kemik iliği supresyonu saptanmıştır.

Pediyatrik popülasyon

Plasebo kontrollü ve açık etiketli uzatma çalışmalarında 1 ay ila 4 yaş arasındaki toplam 190 hasta levetirasetam ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 60' ı plasebo kontrollü çalışmalarda levetirasetam ile tedavi edilmiştir. 4-16 yaş arasındaki toplam 645 hasta ise plasebo kontrollü ve açık etiketli uzatma çalışmalarında levetirasetam ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 233' ü plasebo kontrollü çalışmalarda levetirasetam ile tedavi edilmiştir. Her iki pediyatrik yaş grubunda da elde edilen veriler pazarlama sonrası deneyim ile desteklenmektedir.

Levetirasetamın advers etki profili, yaş grupları ve onaylı epilepsi endikasyonları arasında genellikle benzerdir. Plasebo kontrollü çalışmalardaki pediyatrik hastalarda elde edilen güvenlilik sonuçları, erişkinlere göre çocuklarda daha yaygın olan davranış bozuklukları ve psikiyatrik

durumlar dışında levetirasetamın güvenlilik profiline uygun bulunmuştur. 4 ila 16 yaş arasındaki çocuklar ve adolesanlarda, kusma (çok yaygın, %11.2), ajitasyon (yaygın, %3.4), duygudurum dalgalanmaları (yaygın, %2.1), duygusal labilite (yaygın, %1.7), agresyon (yaygın, %8.2), davranış bozukluğu (yaygın, %5.6) ve letarji (yaygın, %3.9) diğer yaş grupları veya genel güvenlilik profiline göre en sık bildirilen istenmeyen etkilerdir. 1 ay - 4yaş arası bebekler ve çocuklarda ise, iritabilite (çok yaygın, %11.7) ve koordinasyon bozukluğu (yaygın, %3.3) diğer yaş grupları veya genel güvenlilik profiline göre en sık bildirilen istenmeyen etkilerdir.

Non-inferiorite dizaynı bir çift kör, plasebo-kontrollü pediatrik güvenlilik çalışması, parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan 4-16 yaş arası çocuklarda levetirasetamın kognitif ve nörofizyolojik etkilerini değerlendirmiştir. Her bir protokol popülasyonu için, Leiter-R Dikkat ve Hafıza, Hafıza Ekranı Birleşik skorunun başlangıçtan itibaren gösterdiği değişiklik dikkate alındığında levetirasetamın plasebodan farklı olmadığı sonucuna varılmıştır. Davranışsal ve duygusal işlevler ile ilgili sonuçlar, LEVETAM ile tedavi edilen hastalarda agresif davranış üzerine bir kötüleşmeyi, valide edilmiş bir enstrümanın (CBCL-Achenbach Çocuk Davranış Kontrol Listesi) kullanıldığı standardize ve sistematik bir yol ile ölçerek göstermektedir. Ancak uzun süreli açık etiketli takip çalışmasında LEVETAM ile tedavi edilen denekler, ortalama olarak bakıldığında, davranışsal ve duygusal işlevleri ile ilgili bir kötüye gidiş yaşamamış, özellikle agresif davranış ölçütleri başlangıçtan daha kötü olmamıştır.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

##### *Belirtiler*

Aşırı dozda levetirasetam alımını takiben somnolans, ajitasyon, agresyon, bilinç bulanıklığı, solunum depresyonu ve koma bildirilmiştir.

##### *Tedavi*

Akut doz aşımından sonra, gastrik lavajla veya kusturularak mide boşaltılabilir. Levetirasetamın spesifik antidotu yoktur. Doz aşımı tedavisi semptomatik olmalıdır ve hemodiyalizi de kapsayabilir. Diyaliz ile ekstraksiyon etkinliği levetirasetam için %60 ve primer metaboliti için %74' tür.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, diğer antiepileptikler

ATC kodu: N03AX14

Aktif madde levetirasetam, bir pirolidon türevidir ( $\alpha$ -etil-2-okso-1-pirolidin asetamidin S-enantiyomeri) ve bilinen antiepileptik ilaçlarla kimyasal benzerliği yoktur.

#### Etki Mekanizması

Levetirasetam'ın etki mekanizması hala tam olarak açıklanamamakta ve mevcut antiepileptik ilaçların etki mekanizmasından farklı görülmektedir. *In vitro* ve *in vivo* deneyler, levetirasetamın temel hücre özelliklerini ve normal nörotransmisyonu değiştirmediğini göstermektedir.

*In vitro* çalışmalar levetirasetamın intranöral  $Ca^{+2}$  düzeylerini, N tipi  $Ca^{+2}$  akımını kısmi olarak inhibe ederek ve intranöral depolardan  $Ca^{+2}$  salınımını azaltarak etkilediğini göstermiştir. Ek olarak, çinko ve  $\beta$ -karbolinler ile indüklenen GABA ve glisinle düzenlenen akımlardaki azalmayı kısmen tersine çevirmektedir. Ayrıca *in vitro* çalışmalar levetirasetamın kemirgenlerin beyin dokusunda spesifik bir bölgeye bağlandiğını göstermiştir. Bu bağlanma bölgesi veziküllerin birleşmesi ve nörotransmitter ekzositozu ile ilgili olduğuna inanılan sinaptik vezikül proteini 2A' dır. Fare odyojenik epilepsi modelinde, levetirasetam ve ilişkili analogları, sinaptik vezikül proteini 2A' ya dereceli bağlanma afiniteleri ile nöbete karşı koruma güçleri arasında ilişki gösterirler. Bu bulgular, levetirasetam ve sinaptik vezikül proteini 2A arasındaki etkileşimin, tıbbi ürünün antiepileptik etki mekanizmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir.

#### Farmakodinamik Etkiler

Levetirasetamın çeşitli hayvan modellerinde, prokonvülzan etkisi olmaksızın, parsiyel ve primer jeneralize epilepsi nöbetlerine karşı korunmayı arttırdiğı gösterilmiştir. İlacın primer metaboliti aktif değildir. İnsanlarda, hem parsiyel, hem de jeneralize epilepsilerdeki (epileptiform boşalım / fotoparoksizmal yanıt) etkinliği ile levetirasetamın farmakolojik profilinin geniş spektrumu doğrulanmıştır.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik

*4 yaşın üstündeki çocuk ve erişkin epilepsili hastalarda, ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin ek tedavisinde:*

Erişkinlerde, iki eşit dozda, günde toplam 1000mg, 2000mg veya 3000mg uygulanan levetirasetamın etkinliği, tedavi süresi 18 haftaya kadar olan 3 çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir.

Sabit doz uygulandığında (12/14 hafta) parsiyel başlangıçlı nöbetlerin haftalık sıklığında başlangıca göre %50 veya daha fazla azalma görülen hastaların yüzdesinin 1000mg, 2000mg veya 3000mg levetirasetam alan hastalarda, sırasıyla, %27.7, %31.6, %41.3 ve plasebo alanlarda %12.6 olduğu toplu analizde belirlenmiştir.

### *Pediyatrik popülasyon*

Pediyatrik hastalarda (4-16 yaş) levetirasetamın etkinliği, 198 hastanın katıldığı, 14 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada saptanmıştır. Bu çalışmada hastalar sabit 60 mg/kg/gün (günde iki dozda) levetirasetam almıştır.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %44.6' sında ve plasebo alan hastaların %19.6' sında, parsiyel başlangıçlı nöbetlerin haftalık sıklığında başlangıca göre %50 veya daha fazla azalma olduğu saptanmıştır. Devam eden uzun süreli tedavide, hastaların %11.4' ü en az 6 ay ve %7.2' si en az 1 yıl nöbetsizliğe ulaşmıştır.

### *Yeni epilepsi tanısı konan 16 yaşın üstündeki hastalarda ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi:*

Levetirasetam monoterapisinin etkinliği; yeni veya yakın zamanda epilepsi tanısı konan 16 yaş veya üstü, 576 hastada, karbamazepin kontrollü salıma (CR) karşı, çift kör, paralel grup non-inferiority(eşit-etkinlik) çalışması ile saptanmıştır. Çalışmaya sadece uyarılmamış parsiyel başlangıçlı nöbetleri veya jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan hastalar alınmıştır. Hastalar ya 400-1200 mg/gün karbamazepin-CR veya 1000-3000 mg/gün levetirasetama randomize edilmiş, tedavi, yanıtı bağlı olarak 121 haftaya kadar sürdürülmüştür.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %73.0' ünde ve karbamazepin-CR ile tedavi edilen hastaların %72.8' inde altı ay nöbetsizliğe ulaşılmıştır. Tedaviler arasında ayarlanmış mutlak fark %0.2' dir (%95 GA:-7.8 8.2). Deneklerin yarısından fazlası 12 ay nöbetsiz kalmıştır (levetirasetam ve karbamazepin-CR alan deneklerin sırasıyla %56.6' sı ve %58.5' i).

Klinik uygulamayı yansıtan bir çalışmada, levetirasetam ile ek-tedaviye yanıt veren sınırlı sayıda hastada (69 erişkin hastanın 36' sında) eş zamanlı uygulanan antiepileptikler kesilmiştir.

### *Juvenil miyoklonik epilepsili 12 yaşın üstündeki adölesan ve erişkinlerde miyoklonik nöbetlerin ek tedavisinde:*

Levetirasetamın etkinliği, farklı sendromlarda miyoklonik nöbetlerle seyreden idiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaş ve üstündeki hastalarda yapılan 16 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma ile saptanmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunda juvenil miyoklonik epilepsi vardı. Bu çalışmada uygulanan levetirasetam dozu iki eşit doza bölünen toplam 3000 mg/gün' dür.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %58.3' ünde ve plasebo alan hastaların %23.3' ünde miyoklonik nöbetlerde, haftalık en az %50 azalma görülmüştür. Devam eden uzun süreli tedavide, hastaların %28.6' sı en az 6 ayı ve %21.0' i en az 1 yılı miyoklonik nöbetsiz geçirmiştir.

### *İdiyopatik jeneralize epilepsili 12 yaşın üstündeki adölesan ve erişkinlerde primer jeneralize tonik klonik nöbetlerin ek tedavisinde:*

Levetirasetamın etkinliği, farklı sendromlarda (juvenil miyoklonik epilepsi, juvenil absans epilepsi, çocukluk çağı absans epilepsisi veya uyanırken Grand Mal nöbetler ile seyreden epilepsi) primer jeneralize tonik klonik (PJTK) nöbetlerle seyreden idiyopatik jeneralize epilepsili erişkin, adölesan ve sınırlı sayıdaki çocukta yapılan 24 haftalık çift kör, plasebo kontrollü çalışma ile saptanmıştır. Bu çalışmada levetirasetam dozu, adölesan ve erişkinler için iki eşit doza bölünen toplam 3000 mg/gün veya çocuklar için iki eşit doza bölünen toplam 60 mg/kg/gün' dür.

Levetirasetam ile tedavi edilen hastaların %72.2' sinde ve plasebo alan hastaların %45.2' sinde PJTK nöbetlerinin haftalık sıklığında en az %50 azalma görölmüştür. Devam eden uzun süreli tedavide, hastaların %47.4' ü en az 6 ayı ve %31.5' i en az 1 yılı tonik-klonik nöbetsiz geçirmiştir.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Farmakokinetik profili oral uygulamadan sonra karakterize edilir. Tek doz 1500 mg levetirasetamın 100 ml geçimli seyreltici ile seyreltilerek 15 dakikada intravenöz uygulanması, 1500 mg (3x500 mg tablet) oral uygulama ile biyoeşdeğerdir.

4000 mg'a kadar dozun 100 ml %0.9 sodyum klorür ile seyreltilerek 15 dakikalık intravenöz infüzyonla uygulanması ve 2500 mg' a kadar dozun 100 ml %0.9 sodyum klorür ile seyreltilerek 5 dakikalık intravenöz infüzyonla uygulanması değerlendirilmiştir.

Farmakokinetik ve güvenlik profilleri, güvenlik ile ilgili herhangi bir endişenin olmadığını doğrulamıştır.

Çözünürlüğü ve permeabilitesi yüksek bir madde olan levetirasetamın farmakokinetik profili doğrusal olup, bireysel ya da bireylerarası değişkenliği düşüktür. Tekrarlanan uygulamada klerensinde bir değişiklik olmaz. Levetirasetamın zamandan bağımsız farmakokinetik profili, 4 gün süre ile günde iki kez dozlama ile 1500 mg intravenöz infüzyon uygulanmasını takiben doğrulanmıştır.

Geçerli herhangi bir cinsiyet, ırk veya sirkadiyen değişkenlik kanıtı yoktur. Sağlıklı gönüllüler ile epilepsili hastalar arasında farmakokinetik profili benzerdir.

### **Emilim:**

~~Intravenöz infüzyonla uygulandığından geçerli değildir.~~

### **Dağılım:**

17 denekte, 15 dakikalık intravenöz 1500 mg tek doz uygulanmasını takiben doruk plazma konsantrasyonu (Cmaks) 51±19 mikrogram /ml (aritmetik ortalama ± standart sapma)

gözlemlenmiştir. İnsanlarda doku dağılımına ait bilgi bulunmamaktadır. Levetirasetam ve primer metabolitinin plazma proteinlerine bağlanması belirgin değildir (< %10). Dağılım hacmi yaklaşık olarak 0,5 – 0,7 L/kg dır, bu toplam vücut su hacmine yakın bir değerdir.

#### Biyotransformasyon:

Levetirasetam, insanlarda yaygın bir biçimde metabolize edilmez. Majör metabolik yolağı (dozun %24'ü), asetamid grubunun enzimatik hidrolizidir. Primer metaboliti ucb L057'nin oluşmasında, karaciğer sitokrom P<sub>450</sub> izoformları rol oynamaz. Asetamid grubunun hidrolizi, kan hücreleri dahil bir çok dokuda ölçülebilir düzeydedir. Ucb L057 metaboliti farmakolojik olarak aktif değildir.

Ayrıca iki minör metabolit tanımlanmıştır. Biri, dozun %1.6'sı pirolidon halkasının hidroksilasyonu ile; diğeri dozun %0.9'u pirolidon halkasının açılması ile elde edilmiştir. Diğer tanımlanmamış bileşikler dozun sadece % 0.6'sını oluşturmaktadır.

*In vivo* levetirasetam veya primer metaboliti arasında, enantiyomerik bir dönüşüm saptanmamıştır.

Levetirasetamın ve primer metabolitinin, major insan karaciğer sitokrom P<sub>450</sub> izoformlarının (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 1A2), glukuronil transferaz (UGT1A1 ve UGT1A6) ve epoksid hidroksilaz aktivitelerini inhibe etmediği *in vitro* gösterilmiştir. Ayrıca levetirasetam, valproik asidin *in vitro* glukuronidasyonunu etkilemez.

Levetirasetam, insan karaciğer hücre kültürlerinde CYP1A2, SULT1E1 VEYA UGT1A1 aktivitesine çok az etkili veya hiç etkili değildir. Levetirasetam CYP2B6 ve CYP3A4' ün hafif induksiyonuna neden olmuştur. *In vitro* veriler ve oral kontraseptifler, digoksin ve varfarinle ilgili *in vivo* etkileşim verileri, anlamlı ölçüde bir enzim induksiyonun *in vivo* olarak beklenmediğini göstermektedir. Bu nedenle LEVETAM'ın diğer ilaçlarla ya da diğer ilaçların LEVETAM ile etkileşimi beklenmemektedir.

#### Eliminasyon:

Erişkinlerde plazma yarılanma ömrü 7±1 saattir ve doz, uygulama yolu veya tekrarlanan uygulamalarla değişmez. Ortalama toplam vücut klerensi 0,96 ml/dak/kg'dır.

Verilen dozun ortalama %95' i vücuttan idrarla atılır (dozun yaklaşık %93' ü 48 saat içinde atılır). Dozun sadece %0.3'ü dışkı ile atılır.

Levetirasetam ve primer metabolitinin idrarda kümülatif atımı, ilk 48 saat boyunca sırasıyla, dozun % 66 ve % 24' ünü karşılar.

Levetirasetam ve ucb L057' nin renal klerensi sırasıyla 0.6 ve 4.2 ml/dak/kg' dır. Bu durum, levetirasetamın glomerüler filtrasyon ve sonrasında tübüler reabsorpsiyon ile; primer metabolitinin de glomerüler filtrasyona ek olarak aktif tübüler sekresyon ile atıldığını göstermektedir. Levettirasetam eliminasyonu kreatinin klerensi ile ilişkilidir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Hem levetirasetam, hem onun primer metabolitinin vücut klerensi, kreatinin klerensi ile ilişkilidir.

Bu nedenle orta ve ağır böbrek yetmezliğindeki hastalarda, kreatinin klerensi baz alınarak LEVETAM'ın günlük dozunun ayarlanması önerilir (*Bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli*). Anürik son dönem böbrek yetmezliğindeki erişkin hastalarda yarılanma ömrü, diyaliz arasındaki ve diyalizdeki dönemlerde sırasıyla yaklaşık 25 ve 3.1 saat' dir. Tipik 4 saatlik bir diyalizde levetirasetamın fraksiyonel uzaklaştırılması %51' dir.

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliğindeki hastalarda levetirasetamın klerensinde bir değişiklik yoktur. Ağır karaciğer yetmezliğindeki hastalarda, eş zamanlı böbrek yetmezliğine bağlı olarak levetirasetam klerensinde, %50' den fazla bir azalma gösterilmiştir (*Bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli*).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik hastalarda levetirasetamın farmakokinetiği intravenöz uygulamanın ardından araştırılmamıştır. Ancak, levetirasetamın farmakokinetik özelliklerine, intravenöz uygulamanın ardından yetişkinlerdeki farmakokinetiğine ve oral uygulamanın ardından çocuklardaki farmakokinetiğine dayanarak, 4-12 yaş aralığındaki pediyatrik hastalarda, levetirasetama maruziyetin (EAA) intravenöz ve oral uygulamayı takiben benzer olması beklenmektedir.

6-12 yaştaki epilepsili çocuklara 20 mg/kg tek oral doz verilmesinden sonra, levetirasetamın plazma yarılanma ömrü 6 saattir. İlacın görünen vücut ağırlığına göre ayarlanan klerensi epilepsili erişkinlere göre yaklaşık %30 daha yüksektir.

4-12 yaştaki epilepsili çocuklara 20 ila 60 mg/kg/gün tekrarlanan oral dozda verilmesini takiben, levetirasetam gastrointestinal sistemden hızla emilir. Doruk plazma konsantrasyonu dozdan 0.5 ila 1.0 saat sonra gözlemlenir. Eğri altındaki alan ve doruk plazma konsantrasyonları için dozla orantılı ve doğrusal artışlar gözlenmiştir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5 saattir. Vücut klerensi 1.1 ml/dak/kg' dır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılarda yarılanma ömrü, bu popülasyonda böbrek fonksiyonlarının azalmasına bağlı olarak, yaklaşık %40 kadar (10-11 saat) artmaktadır (*Bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli*).

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite ve karsinojenisite çalışmaları temelindeki klinik öncesi veriler, insana özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Klinik çalışmalarda görülmeyen ancak sıçanlarda ve daha az oranda farelerde görülen istenmeyen etkiler, klinikte geçerlilik olasılığı olan ve insanlardakine yakın ilaca maruz bırakma düzeylerinde ortaya çıkan karaciğer değişiklikleri, ağırlık artışı, sentrilobuler hipertrofi, yağlı infiltrasyon ve plazmada karaciğer enzimlerinin artışı gibi uyum yanıtını gösteren etkilerdir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, günde 1800 mg/kg ( $\text{mg/m}^2$  bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6 katı) dozlarında anne/baba ve F1 yavrusunda erkek veya dişi fertilitesi ya da üreme performansına herhangi bir advers etki gözlenmemiştir.

Sıçanlarda 400, 1200 ve 3600mg/kg/gün dozlarında 2 embriyo-fötal gelişim (EFD) çalışması yapılmıştır. 3600mg/kg/gün' de 2 EFD çalışmasından sadece birinde fötal ağırlıkta hafif bir düşme ve bununla ilişkili olarak iskelet yapı değişkenlikleri/minör anomalilerde artış meydana gelmiştir. Embriyomortalite üzerine bir etkisi yoktur ve malformasyon görülme sıklığında bir artış olmamıştır. NOAEL (Hiç Advers Etkinin Gözlenmediği Düzey) hamile dişi sıçanlar için 3600mg/kg/gün ( $\text{mg/m}^2$  bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 12 katı) ve fetuslar için 1200mg/kg/gün' dür.

Sıçanlarda, 200, 600, 800, 1200 ve 1800mg/kg/gün' lük dozları kapsayan 4 embriyo-fötal gelişim çalışması yapılmıştır. 1800mg/kg/gün doz seviyesinde, belirgin bir maternal toksisite ve fötal ağırlıkta bir düşüşü indüklemiştir. Bu da, kardiyovasküler/iskelet yapı anomalileri olan fetusların görülme sıklığında bir artış ile ilişkilendirilir. NOAEL, dişiler için  $<200\text{mg/kg/gün}$ , fetuslar için  $200\text{mg/kg/gün}$ ' dür ( $\text{mg/m}^2$  bazında insanlarda önerilen maksimum doza eşit).

70, 350 ve 1800 mg/kg/gün levetirasetam dozları ile sıçanlarda peri- ve post-natal gelişim çalışması yapılmıştır. NOAEL, F0 dişileri için ve süttten kesilinceye dek F1 yavrusunun yaşaması, büyümesi ve gelişmesi için  $\geq 1800 \text{ mg/kg/gün}$ ' dür ( $\text{mg/m}^2$  bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6 katı).

Sıçanlar ve köpeklerdeki neonatal ve juvenil hayvan çalışmalarında, 1800 mg/kg/gün' e kadar olan dozlarda ( $\text{mg/m}^2$  bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 6-17 katına tekabül eden) hayvanların standart gelişim veya olgunlaşma son noktalarının hiçbirinde, herhangi bir advers etki gözlenmemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat trihidrat

Glasiyel asetik asit

Sodyum klorür



Enjeksiyonluk su

## 6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün bölüm 6.6' da belirtilenler dışında diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

## 6.3 Raf ömrü

Bitmiş Ürün: 24 ay.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, ürün seyreltme işleminden sonra hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanımdan önceki saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğu altındadır ve seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında yapılmadığı sürece, saklama süresi 2-8°C' de 24 saatten daha uzun bir süre olmamalıdır.

## 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için bkz., Bölüm 6.3 Raf ömrü.

## 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, silikon elastomer kauçuk tıpa üzerinde Alu kapüşonlu PP flip-off kapaklı 5 ml'lik renksiz tip I cam flakonda, 10 adet.

## 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

1 flakon LEVETAM steril konsantre infüzyon çözeltisinde 500 mg levetirasetam bulunur (500 mg/5 ml). İkiye bölünmüş dozda günlük toplam 500mg, 1000mg, 2000mg veya 3000mg doz için önerilen hazırlama ve uygulama için Tablo 1' e bakınız.

Tablo 1: LEVETAM steril konsantre infüzyon çözeltisinin hazırlanması ve uygulanması

Doz	Çekilen hacim	Seyreltici hacmi	İnfüzyon süresi	Uygulama sıklığı	Günlük toplam doz
250 mg	2.5 ml (yarım 5 ml flakon)	100 ml	15 dak.	Günde 2 kez	500 mg/gün
500 mg	5 ml (1 x 5 ml flakon)	100 ml	15 dak.	Günde 2 kez	1000 mg/gün
1000 mg	10 ml (2 x 5 ml flakon)	100 ml	15 dak.	Günde 2 kez	2000 mg/gün
1500 mg	15 ml (3 x 5 ml flakon)	100 ml	15 dak.	Günde 2 kez	3000 mg/gün

Bu tıbbi ürün, tek kullanımlıktır ve kullanılmamış artan çözelti atılmalıdır.

LEVETAM steril konsantre infüzyon çözeltisi, aşağıdaki seyrelticiler ile karıştırıldığında PVC torbada kontrollü oda ısısında (15-25°C) bekletmede en az 24 saat fiziksel olarak geçimli ve kimyasal olarak stabil bulunmuştur.

**Seyrelticiler:**

- Enjeksiyonluk Sodyum klorür (% 0.9)
- Enjeksiyonluk Laktatlı Ringer
- Enjeksiyonluk % 5 Dekstroz

Partiküllü ve renk bozukluğu olan ürün kullanılmamalıdır.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

**Adı** : Polifarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
**Adresi** : Ergene 1 OSB, Vakıflar OSB Mahallesi,  
Sanayi Caddesi, No:82/1 59930  
Ergene/TEKİRDAĞ  
**Tel** : 0 282 675 14 04  
**Faks** : 0 282 675 14 05

**8. RUHSAT NUMARASI:**

2014/764

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk Ruhsat Tarihi: 26.09.2014

Ruhsat Yenileme Tarihi:-----

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-----